

## 審査報告書

平成 23 年 4 月 11 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

### 記

|           |                                                    |
|-----------|----------------------------------------------------|
| 〔販 売 名〕   | 点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL                                |
| 〔一 般 名〕   | ホスカルネットナトリウム水和物                                    |
| 〔申 請 者 名〕 | アストラゼネカ株式会社                                        |
| 〔申請年月日〕   | 平成 22 年 6 月 2 日                                    |
| 〔剤型・含量〕   | 1 バイアル (250mL) 中にホスカルネットナトリウム水和物として 6000mg 含有する注射剤 |
| 〔申 請 区 分〕 | 医療用医薬品 (4) 新効能医薬品 (6) 新用量医薬品                       |
| 〔特 記 事 項〕 | なし                                                 |
| 〔審査担当部〕   | 新薬審査第四部                                            |

## 審査結果

平成 23 年 4 月 11 日

[販 売 名] 点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL  
[一 般 名] ホスカルネットナトリウム水和物  
[申 請 者 名] アストラゼネカ株式会社  
[申請年月日] 平成 22 年 6 月 2 日  
[審 査 結 果]

提出された資料から、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症に対する本剤の有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。なお、本剤は、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に投与すべきことから、安易に第一選択薬として使用されないよう適切な注意喚起を行うなど、本剤の適正使用に努める必要がある。

以上、医薬品医療機器総合機構の審査の結果、本品目については、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

- [効能・効果] ○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎  
○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- [用法・用量] ○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症
1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 8 時間ごとに 1 日 3 回、又は 1 回体重 1kg あたり 90mg を、2 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は 2～3 週間以上行う。
  2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 90～120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。  
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。
- 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症
1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回点滴静注する。初期療法は 1～2 週間以上行う。
  2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 90～120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

＜投与法及び希釈調製法＞

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる（12mg/mL）こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

＜用量の調節＞

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること

（下線部追加）

## 審査報告 (1)

平成 23 年 2 月 23 日

### I. 申請品目

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| [販 売 名]    | 点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| [一 般 名]    | ホスカルネットナトリウム水和物                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [申 請 者]    | アストラゼネカ株式会社                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| [申請年月日]    | 平成 22 年 6 月 2 日                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| [剤型・含量]    | 1 バイアル (250mL) 中にホスカルネットナトリウム水和物として 6000mg 含有する注射剤                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| [申請時効能・効果] | <u>○後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎</u><br><br><u>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症</u><br><br>(下線部追加)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| [申請時用法・用量] | <u>○後天性免疫不全症候群 (エイズ) 患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症</u><br><br>1. 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 8 時間ごとに 1 日 3 回、又は 1 回体重 1kg あたり 90mg を、2 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は 2~3 週間以上行う。<br><br>2. 維持療法: 初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 90~120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。<br>維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。<br><br><u>○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症</u><br><br>1. 初期療法: 通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回点滴静注する。なお、患者の状態に応じて、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 8 時間ごとに 1 日 3 回、又は 1 回体重 1kg あたり 90mg を、2 時間以上かけて 12 時間ごと |

に 1 日 2 回まで増量することができる。初期療法は 1～2 週間以上行う。

2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 90～120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。  
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

#### <投与法及び希釈調製法>

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて 2 倍に希釈して用いる（12 mg/mL）こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

#### <用量の調節>

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

（下線部追加）

## II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

なお、本申請は新効能に係るものであり、「品質に関する資料」並びに「非臨床に関する資料」のうち薬理試験成績及び薬物動態試験成績並びに毒性試験成績は提出されていない。

### 1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ホスカルネットナトリウム水和物（以下、本剤）は、スウェーデンの Astra Arcus AB 社（現 AstraZeneca PLC 株式会社）により開発された抗ウイルス剤であり、ヘルペスウイルス群の DNA ポリメラーゼ阻害作用及び数種のレトロウイルスの逆転写酵素阻害作用により、サイトメガロウイルス（CMV）をはじめ、ヒトヘルペスウイルス、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）等に対し抗ウイルス活性を示す。

CMV 感染症は、免疫機能の低下した症例に認められる日和見感染症であり、臓器移植患者及び後天性免疫不全症候群（AIDS）患者における発症が報告されている。本邦においては、1995 年 4

月に希少疾病用医薬品の指定を受け、1997 年 3 月に「後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎」を適応症として承認されている。なお、2011 年 2 月現在、AIDS 患者における CMV 網膜炎の初期療法及び維持療法、AIDS 患者における CMV 感染症及び免疫機能の低下した患者におけるアシクロビル（ACV）抵抗性単純ヘルペスウイルス（HSV）粘膜皮膚感染症を適応症として、20 カ国で承認されている。

近年、造血幹細胞移植（hematopoietic[haemopoietic] stem cell transplant : HSCT）術の進展や骨髄バンク・臍帯血バンクの充実等により、HSCT を受ける患者数は急速に増加しており、ウイルス感染症等の治療関連合併症は、HSCT 成績の向上において克服すべき重要な課題となっている。HSCT 後の CMV 感染症は最も頻度の高い日和見感染症で、移植の予後に大きく影響する。現在、臓器移植における CMV 感染症に対し適応を取得しているのはガンシクロビル（GCV）及びバルガンシクロビル（VGCV）であるが、GCV 及び VGCV は用量制限因子となる骨髄抑制作用を有するため、骨髄機能の脆弱な HSCT 患者には用いにくい場合がある。また、GCV 耐性の CMV 感染も報告されており、海外の診療ガイドラインでは、GCV の使用が困難又は GCV 治療抵抗性の HSCT 患者に対する代替薬として本剤の使用が推奨され、標準的療法に位置付けられている。本邦でも GCV の使用が困難な症例を中心に適応外使用され、その数は増加してきていると考えられるが、保険適用がないために十分な情報がないまま使用されていることが懸念される。

本邦においても、本剤は HSCT 後の CMV 感染に対する第二選択薬として幅広く使用されているが、適応症としての承認を取得していないことより、公的医療保険による償還が受けられないのが現状である。日本造血細胞移植学会は、平成 19 年度厚生労働科学研究「治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究」の分担研究として、造血細胞移植における本剤の使用実態の全国調査を行うとともに、本剤の早急な保険適用を求める要望書を 2008 年 4 月に厚生労働省へ提出した。

上記のような経緯に基づき、今般、公的な研究事業の委託研究、教科書等の成書や公表文献等を科学的根拠として、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症の適応症を追加する、製造販売承認事項一部変更承認申請を行うこととしたとされている。

なお、2011 年 2 月現在、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症を適応症として、承認を取得している国又は地域はない。

## 2. 品質に関する資料

### ＜提出された資料の概略＞

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## 3. 非臨床に関する資料

### (i) 薬理試験成績の概要

### ＜提出された資料の概要＞

今回の申請に際し、新たな試験成績は提出されていない。

## <審査の概略>

### (1) CMV に対する本剤の感受性の経時的変化について

機構は、本剤の感受性に関し、耐性ウイルスの発現状況及び感受性の経時的変化について説明するよう求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。耐性ウイルスについて、国内でのホスカルネット（PFA）耐性に関する大規模研究は報告されておらず、散見される症例報告も海外で報告されている耐性ウイルスと差異がない。加えて、CMV 感染症を発症する原因疾患により、その耐性発現頻度が異なるが、以下の情報が公表されている。

- ・ CMV 網膜炎発症 AIDS 患者では、PFA 投与 3 カ月前後の耐性ウイルス発現率は 0～9%であった<sup>1,2</sup>。PFA 投与期間に依存して耐性発現率は上昇し、投与開始 6、9 及び 12 カ月後の耐性発現率は、各々 26、37 及び 37%であった<sup>2</sup>。

感受性の検討には、ウイルス増殖能を指標とする方法と遺伝子型を指標とする方法とが存在するが、ウイルス増殖能を指標とした場合、アッセイ系による差が大きく、標準化が困難であり、継続的に測定されたデータが見出せず、考察が困難であった。

遺伝子型を指標とし、変異遺伝子により PFA 耐性を発現したウイルスの発現状況を検討した報告を確認したところ、PFA 耐性の原因となる UL54 の変異は 1996 年以降に発見され、現在まで、上記のように PFA 投与により PFA 耐性を示すウイルスが発現していた。これは PFA 投与によりウイルスに遺伝子変異が起こったことを示しているが、大部分が既知の変異であった。さらに、それら変異ウイルスや新型ウイルスの割合が増加していることを示唆する報告は見られなかった。

以上の知見を考慮すると、PFA の曝露によって CMV はある一定の割合で耐性を示す変異が発現し、PFA が無効になる場合があるものの、本剤に対する感受性は過去から現在まで大きな変化が起こっているとは考えにくい。

機構は、本剤に対する CMV の耐性及び感受性の変化に関する情報は乏しく、得られている情報から考察することは困難であると考え。したがって、今後も、CMV に対する本剤の耐性ウイルスの発現及び感受性について、引き続き文献情報等を収集し、適切に医療現場に情報提供していく必要があると考える。

### (2) 薬剤の有効性と最も関連する薬物動態パラメータについて

申請者は、現時点で本剤及び GCV の有効性と最も関連する薬物動態パラメータについては明確な情報が得られておらず、適切なターゲット値を設定することは困難であると考察している。

しかしながら、申請者は、今回の PK/PD 解析を実施するにあたっては、抗菌薬の比較で用いられている考え方を流用し、 $IC_{50}$ （ウイルス増殖を 50%抑制する濃度）よりも高い濃度で体内に存在する時間（ $Time > IC_{50}$ ）、AUC（0- $\infty$ 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積）と  $IC_{50}$  の比（ $AUC/IC_{50}$ ）又は  $C_{max}$ （最高血漿中濃度）と  $IC_{50}$  の比（ $C_{max}/IC_{50}$ ）について、本剤と GCV の PK/PD パラメータの比較を試みることは意義があるものと考え、以下のような PK/PD 解析を行ったとしている。

<sup>1</sup> J. Infect. Dis. 1997;176:50-8.

<sup>2</sup> Antimicrob Agents Chemother. 1998;42(9):2240-2244.

#### 1) 1回投与量を固定し1日投与回数を変動する用法・用量の検討

本剤の1回投与量を30、60、90及び120mg/kgに固定し、その1日投与回数を1日1回（以下、QD）、1日2回（以下、BID）及び1日3回（以下、TID）に変動したときの血漿中濃度シミュレーション結果を基に算出したPK/PDパラメータ（AUC/IC<sub>50</sub>、C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub>及びTime>IC<sub>50</sub>）を、GCVの初期療法5mg/kg BID及び維持療法6mg/kg QDと比較した。結果は以下のとおりであった。

|                                    | 初期療法 |      |      |      |      | 維持療法 |      |      |
|------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                    | GCV  | 本剤   |      |      |      | GCV  | 本剤   |      |
| 投与量 (mg/kg)                        | 5    | 90   | 60   | 60   | 30   | 6    | 90   | 120  |
| 投与回数                               | BID  | BID  | TID  | BID  | BID  | QD   | QD   | QD   |
| IC <sub>50</sub> (μmol/L)          | 9.0  | 133  |      |      |      | 9.0  | 133  |      |
| AUC (μmol・h/L)                     | 137  | 5160 | 5160 | 3440 | 1720 | 82.1 | 2580 | 3440 |
| AUC/IC <sub>50</sub>               | 15.2 | 38.8 | 38.8 | 25.9 | 12.9 | 9.1  | 19.4 | 25.9 |
| C <sub>max</sub> (μmol/L)          | 22.9 | 663  | 608  | 579  | 290  | 27.0 | 648  | 864  |
| C <sub>max</sub> /IC <sub>50</sub> | 2.5  | 5.0  | 4.6  | 4.4  | 2.2  | 3.0  | 4.9  | 6.5  |
| Time>IC <sub>50</sub>              | 5.7  | 12.9 | 14.4 | 9.1  | 4.2  | 3.4  | 6.4  | 7.4  |

いずれのPK/PDパラメータに基づいて効力予測を行うのが最も適切なのかは明らかではないが、以上の検討の結果、本薬の各種用法・用量（初期療法60～90mg/kg BID又は60mg TID、維持療法90～120mg/kg QD）により得られる各種PK/PDパラメータ（AUC/IC<sub>50</sub>、C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub>及びTime>IC<sub>50</sub>）は、GCVの承認用法・用量（初期療法5mg/kg BID、維持療法6mg/kg QD）から算出されるPK/PDパラメータと同等以上であると推定された。

機構は、申請された用法・用量における本剤のPK/PDパラメータ（AUC/IC<sub>50</sub>、C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub>及びTime>IC<sub>50</sub>）はGCVの既承認用量から算出されるPK/PDパラメータと同等以上とされている点について、以下のように考える。本剤及びGCVの薬効と最も相関する薬物動態パラメータが明確ではないこと、及びPK/PDパラメータの算出に利用されたIC<sub>50</sub>は、20年以上前の文献報告<sup>3</sup>の値が用いられており、最近の本剤及びGCVの感受性（IC<sub>50</sub>及び経時的変化）に関する情報は乏しいことから、PK/PDの観点から至適用法・用量を説明することは限界があると考ええる。したがって、申請用法・用量の適切性については、臨床試験成績等を踏まえて判断する必要があると考える（「4. (iii) <審査の概略> (5) 用法・用量について」の項、参照）。

#### (ii) 薬物動態試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

#### (iii) 毒性試験成績の概略

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

### 4. 臨床に関する資料

#### (i) 生物製剤学的試験成績及び関連する分析法の概要

<sup>3</sup> Antimicrob Agents Chemother. 1990;34(2): 373-375.



今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

## (ii) 臨床薬理試験成績の概要

今回の申請に際し、新たな資料は提出されていない。

## (iii) 有効性及び安全性試験成績の概要

### <提出された資料の概要>

今回の申請に際し、新たな臨床試験は実施されておらず、国内外のガイドライン、各種成書及び公表論文が参考資料として提出された。

## (1) 国内外のガイドライン及び教科書等における記載

国内外のガイドライン 4 編及び成書 6 編が参考資料として提出された。

### ガイドライン及び教科書等における記載

| No. | 出典                                                                                                                                           | 標題                                                                                                                                                                                  | 巻  | ページ            | 年    |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|----------------|------|
| 1   | Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)                                                                                                 | Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients.                                                                             | 49 | No. RR-10      | 2000 |
| 2   | Annals of Oncology.                                                                                                                          | Antimicrobial prophylaxis in allogeneic bone marrow transplantation. Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Haematology and Oncology. | 16 | 1381-1390.     | 2005 |
| 3   | Herpes                                                                                                                                       | Management of CMV infection and disease in transplant patients.                                                                                                                     | 11 | 77-86          | 2004 |
| 4   | JSHCT (日本造血細胞移植学会) monograph                                                                                                                 | 造血細胞移植ガイドラインーサイトメガロウイルス感染症                                                                                                                                                          | 1  | 6-10           | 1999 |
| 5   | Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition (McGraw-Hill)                                                                        | Chapter 175<br>サイトメガロウイルスとヒトヘルペスウイルス 6 型, 7 型, 8 型                                                                                                                                  |    | 1168           | 2008 |
| 6   | Oxford Textbook of Medicine: Fourth edition (OXFORD university press)                                                                        | Volume 1 Section 7<br>Human cytomegalovirus infection                                                                                                                               |    | 336            | 2009 |
| 7   | Applied Therapeutics. The clinical use of drugs: Ninth edition (Lippincott Williams & Wilkins)                                               | Prevention of Cytomegalovirus Disease                                                                                                                                               |    | 92-24          | 2008 |
| 8   | Cecil Medicine: 23rd edition (ELSEVIER)                                                                                                      | TREATMENT OF FUNGAL, ACTINOMYCOTIC, AND NOCARDIAL INFECTIONS – ANTIMICROBIAL AGENTS OF CHOICE                                                                                       |    | 2507           | 2007 |
| 9   | Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of Infectious Diseases: seventh edition. (ELSEVIER) | Antiviral drugs (Other than Antiretrovirals)                                                                                                                                        | 1  | 582            | 2009 |
|     |                                                                                                                                              | Infections in Recipients of Hematopoietic Cell Transplantation                                                                                                                      | 1  | 3828           |      |
| 10  | Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Fourth edition (WILEY-BLACKWELL)                                                                 | Cytomegalovirus Infection                                                                                                                                                           |    | 1374、1376、1377 | 2009 |

## 1) 米国疾病予防管理センター (Center for Disease Control and Infectious Disease : CDC) によるガイドライン (MMWR 2000 ;49:No.RR-10)

HSCT 患者における本剤の使用については、予防又は早期投与<sup>4</sup>のいずれもデータが限られているとの記載があるが、HSCT 患者の CMV 感染において、①GCV 治療抵抗性を示す患者に対しては本剤を投与すべきであり、②CMV 血症の既往があるなど、リスクの高い自家移植患者では、GCV 又は本剤の早期投与を 3 週間行うこと、③GCV による維持療法中に CMV 血症が再燃した場合は、GCV の用法・用量を初期療法に変更するか、もしくは GCV を中止し本剤投与を開始することを推奨している。また、「成人又は青年 HSCT 患者における予防的投与方法」及び「小児 HSCT 患者における予防的投与方法」として本剤の具体的投与方法に関して記載がある。

## 2) ドイツ血液学・腫瘍学会による同種骨髄移植患者における感染症予防策に関するガイドライン (Annals of Oncology 2005;16:1381-1390)

本剤は広く研究された 2 番目のウイルス増殖抑制薬剤で、通常、第二選択薬として推奨され、骨髄抑制の副作用を有さないが腎毒性を有するため、本剤投与時は、十分な水分補給を行い、頻回に腎機能をモニタリングする必要があるとの記載がある。また、GCV 及び本剤の両剤は早期投与において同等の効果を有することが示されていること（公表論文 F2）、GCV の維持療法中に CMV 血症が再活性化した場合は、GCV の用法・用量を初期療法に変更するか、GCV 治療抵抗性が推測される場合は、本剤に切替えることを検討する旨の記載がある。

## 3) International Herpes Management Forum (IHMF) による移植患者における CMV の感染及び感染症の管理に関するガイドライン (Herpes 2004;11:77-86)

同種 HSCT 患者においては、GCV 投与による好中球減少及び白血球減少が問題となるため、GCV 以外の抗ウイルス薬の投与に関して多くの報告が行われており、公表論文 F2 を引用した上で、当該患者の CMV 感染症の発症予防策として、本剤の早期投与は GCV の代替薬として同様に有効であるが、電解質異常について患者をモニタリングする必要があるとの記載がある。

## 4) 日本造血細胞移植学会作成の「造血細胞移植ガイドラインーサイトメガロウイルス感染症」(JSHCT monograph 1999;1:6-10)

CMV 感染症の発症予防策として、レシピエント又はドナーが CMV 抗体陽性の場合には、GCV の投与（早期投与又は予防投与）を行うことを推奨しており、欧米では、移植後に ACV や本剤が予防投与され、CMV 感染症の発症率低下が報告されているが、本邦では保険診療未承認であるとの記載がある。また、GCV 治療抵抗性 CMV 感染症に対して、欧米では、本剤が投与され、有効性が報告されているとの記載がある。

## 5) ハリソン内科学第 3 版（原著最新第 17 版の日本語版、2008）

本剤は CMV の DNA ポリメラーゼを阻害する薬剤であり、活性化するためにリン酸化を必要としないので、大部分の GCV 耐性株に対し効果的であること、許可されている初期療法は、60mg/kg を 8 時間毎に 2 週間であるが、90mg/kg を 12 時間毎の投与でも同様の効果が得られ、毒

<sup>4</sup> 予防投与；CMV 感染の証明の有無に関わらず、一定期間、CMV 感染症の高リスク患者に対し抗 CMV 薬を投与する方法。早期投与；CMV 抗原血症検査等により CMV 血症の有無に関しモニタリングを行い、CMV 血症が認められた場合に抗 CMV 薬を投与する方法。

性も増加しないこと、維持療法では、90～120 mg/kg QD を投与することとの記載がある。

#### 6) Oxford Textbook of Medicine 第4版 (2009)

CMV 感染症に対する治療薬として、GCV の代替薬は本剤であり、GCV との交差耐性はないこと、免疫能低下状態におけるヒト CMV 感染症には、通常、GCV (5mg/kg を 12 時間毎) 又は本剤 (60mg/kg を 8 時間毎) を 2～3 週間投与するとの記載がある。

#### 7) Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs 第9版 (2008)

CMV 感染症の予防において、本剤は GCV の代替薬として投与されることがあるが、腎毒性及び電解質異常の併発に留意する必要があるとの記載がある。

#### 8) セシル内科学 第23版 (2007)

CMV 感染症に対する本剤の使用は、初期療法として 60mg/kg TID、又は 90 mg/kg を BID、2～3 週継続後、維持療法として 90～120mg/kg QD 投与を 2 週間行うのが一般的であるが、毒性の問題から第二選択薬として位置付けられており、重症例に対しては GCV との併用で用いられる場合もあるとの記載がある。

#### 9) マンデル感染症学第7版 (2009)

骨髄移植患者における本剤の CMV 血症に対する治療 (60mg/kg BID 投与を 2 週間継続後、90mg/kg QD 週 5 日投与を繰り返す) は抗ウイルス作用において臨床的にも GCV と同等の有効性が示されており (公表論文 F2)、重度の CMV 感染においては GCV と本剤の併用療法も試みられているとの記載がある。GCV による骨髄抑制により治療抵抗性を示した CMV 感染症の患者に対しては、本剤の使用が可能であり、初期療法では 90 mg/kg を 12 時間毎に投与し、維持療法では 90 mg/kg を 24 時間毎に投与するとの記載がある。

#### 10) Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation 第4版 (2009)

HSCT 患者における CMV 感染症発症抑制を目的として、GCV 及び本剤の早期投与が挙げられており、本剤の投与方法としては以下を推奨している。

＜CMV 血症＞

初期療法： 本剤 60mg/kg BID 7～14 日間点滴静脈内投与

維持療法： 本剤 60mg/kg BID 又は 90mg/kg QD 点滴静脈内投与

＜予防投与<sup>5</sup>＞

本剤 60 mg/kg BID 予防期間中点滴静脈内投与

#### (2) 国内外の公表論文における記載

本剤の有効性及び安全性のエビデンスを収集するために、国内外の公表論文が系統的に検索された。文献調査は、JMEDPlus (1981 年～) 及び MEDLINE (1951 年～) を用いて 2009 年 12 月

<sup>5</sup> GCV 又は本剤を用いて免疫抑制療法に基づき CMV の危険性の高い造血細胞移植患者に投与することとされている。

31 日までの文献より検索用語（ホスカルネット、骨髓移植、（同種）造血幹細胞移植、サイトメガロウイルス、人、臨床）を組み合わせて行われ、国内データベースから 41 件、海外データベースから 114 件の計 155 件抽出された。さらに、社内製品データベース等から、国内 2 文献、海外 2 文献の追加、内容の精査が行われ、合計 25 報 [学会抄録を含む国内文献 10 報（公表論文 J1-10）及び海外文献 15 報（公表論文 F1-15）] が有効性及び安全性のエビデンス資料として提出された。このうち、CMV 血症及び CMV 感染症に対する本剤投与に関するものは、それぞれ 17 報（公表論文 J1～3、J5～10、F1～8）、6 報（公表論文 J1～3、J10、F9～10）であった。

#### 公表論文

| 資料番号             | 標題                                                                                                                                                                                | 出典                                                                         |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| J1               | 同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス（CMV）感染の検討                                                                                                                                                   | 日本小児血液学会雑誌,1999; 13: 151-157                                               |
| J2               | Foscarnet therapy for ganciclovir-resistant cytomegalovirus retinitis after stem cell transplantation: effective monitoring of CMV infection by quantitative analysis of CMV mRNA | Bone Marrow Transplantation 2001; 27: 1141-1145                            |
| J3               | 同種造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス感染/感染症に対する foscarnet の使用経験                                                                                                                                   | 第 25 回日本造血細胞移植学会総会 2002 年抄録 ; 214, P-193                                   |
| J4               | 長期 Foscarnet 治療を要した非血縁者間骨髓移植後変異サイトメガロウイルス感染症                                                                                                                                      | 日本小児血液学会雑誌,2005; 19: 79-82                                                 |
| J5               | Safety and Efficacy of Foscarnet for Preemptive Therapy Against Cytomegalovirus Reactivation After Unrelated Cord Blood Transplantation                                           | Transplantation Proceedings 2007; 39: 237-239                              |
| J6               | Reduced dose of foscarnet as preemptive therapy for cytomegalovirus infection following reduced-intensity cord blood transplantation                                              | Transplant Infectious Disease 2007; 9: 11-15                               |
| J7               | 当科における同種造血幹細胞移植後のガンシクロビルならびフォスカビル使用の後方視的検討                                                                                                                                        | 臨床血液, 2009; 50 (9): 1082-1082.                                             |
| J8               | 造血幹細胞移植後のサイトメガロウイルス抗原血症および感染症に対するホスカルネットの安全性および有効性評価                                                                                                                              | 日本化学療法学会総会プログラム・講演抄録 Vol.57th, Page.168 (2009.04.30)                       |
| J9               | 造血幹細胞移植後早期の Cytomegalovirus 感染症に対する foscarnet の使用経験                                                                                                                               | 日本小児血液学会雑誌, 2003; 17: 333-339                                              |
| J10 <sup>6</sup> | Use of foscarnet for cytomegalovirus infection after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from a related donor                                                      | Int J Hematol, 2010; 92: 351-9                                             |
| F1               | Foscarnet for pre-emptive therapy of CMV infection detected by a leukocyte-based nested PCR in allogeneic bone marrow transplant patients                                         | Bone Marrow Transplantation 1996; 18: 565-568                              |
| F1b              | Pilot Study, Foscarnet for early therapeutic intervention of CMV infection in allogeneic BMT recipients                                                                           | Clinical Study Report by ASTRA ARCUS AB Sweden, Report No. 815-04 AC 042-1 |
| F2               | Randomized multicenter trial of foscarnet versus ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation                       | Blood 2002; 99: 1159-1164                                                  |
| F2b              | Foscarnet vs Ganciclovir for early treatment of CMV infection after allogeneic bone marrow transplantation or peripheral blood stem cell transplantation                          | Clinical Study Report by AstraZeneca Sweden, Report No. 815-04-AK049       |
| F3               | Foscarnet vs ganciclovir for cytomegalovirus (CMV) antigenemia after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation (HSCT): a randomised study                                  | Bone Marrow Transplantation 1998; 22: 175-180                              |
| F4               | Early treatment of CMV infections in allogeneic bone marrow transplant recipients with foscarnet or ganciclovir                                                                   | Bone Marrow Transplantation 1994; 13: 753-758                              |
| F5               | Foscarnet for Cytomegalovirus Preemptive Therapy Following                                                                                                                        | Blood 2002;100, 11: November 16, PART 1                                    |

<sup>6</sup> 申請時において、公表論文 J10 は「厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業（H19-がん臨床-一般-019）治療関連合併症を減少させて同種造血幹細胞移植後の生存率の向上を目指す標準的治療法の開発研究－造血幹細胞移植領域の新規薬剤の使用に関する調査研究」として提出されていたが、当該研究結果が論文化されたため、2010 年 8 月 31 日に上記公表論文と差し替えられた。

| 資料<br>番号 | 標 題                                                                                                                                           | 出 典                                                                      |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|
|          | Autologous and Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation                                                                             | of 2Parts                                                                |
| F6       | Foscarnet Therapy for Cytomegalovirus Infection After Allogeneic Bone Marrow Transplantation                                                  | Clinical Infectious Diseases 1996; 22: 583-584                           |
| F7       | Low-Dose Foscarnet Preemptive Therapy for Cytomegalovirus Viremia after Haploidentical Bone Marrow Transplantation                            | Biol Blood Marrow Transplant 2009; 15: 519-520                           |
| F8       | European survey of herpesvirus resistance to antiviral drugs in bone marrow transplant recipients                                             | Bone Marrow Transplantation 1996; 17: 813-817                            |
| F9       | Foscarnet for Treatment of Cytomegalovirus Infections in Bone Marrow Transplant Recipients                                                    | Scandinavian Journal of Infectious Diseases 1992; 24: 2, 143-150         |
| F10      | Foscarnet for cytomegalovirus infections                                                                                                      | The Lancet 1985; June 29: 1503-1504                                      |
| F11      | Foscarnet prophylaxis of cytomegalovirus infections in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation (BMT): a dose-finding study | Bone Marrow Transplantation 2000; 26: 23-29                              |
| F11b     | Foscarnet prophylaxis for prevention of cytomegalovirus infection after allogeneic bone marrow transplantation. A dose-finding pilot study.   | Clinical Study Report by ASTRA ARCUS AB Sweden, Report No. 815-04-AC-045 |
| F12      | Phase I-II Trial of Foscarnet for Prevention of Cytomegalovirus Infection in Autologous and Allogeneic Marrow Transplant Recipients           | The Journal of Infectious Disease 1992; 166: 473-479                     |
| F13      | CMV prophylaxis with foscarnet in allogeneic bone marrow transplant recipients at high risk of developing CMV infections                      | Bone Marrow Transplantation 1994; 13: 783-788                            |
| F14      | Foscarnet – an alternative for cytomegalovirus prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation?                                        | Annals of Hematology 2000; 79: 432-436                                   |
| F15      | Foscarnet for prevention of cytomegalovirus infection in allogeneic marrow transplant recipients unable to receive ganciclovir                | Bone Marrow Transplantation 1997; 20: 491-495                            |

## <審査の概略>

### (1) 本剤の有効性及び安全性について

機構は、申請適応症である HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症について、海外における承認状況を確認した。また、申請適応症の対象患者が非常に限られていること及び既承認の適応症において本剤の特性が確認されていることから、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、各疾患における本剤の使用実態、有効性及び安全性を検討した。その結果、以下のとおり、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的理由があるものと考え、申請各疾患において本剤の有効性は期待できると判断した。なお、安全性に関する検討内容については、「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項において記載する。

今般、申請効能・効果として CMV 血症及び CMV 感染症が挙げられているが、これらの臨床上の区別に関し、申請者は、「CMV 血症」は CMV の活性化を認めているが、臨床的症状を伴わない状態で CMV 抗原血症検査等により診断されること、「CMV 感染症」は CMV によって何らかの臓器特異的な臨床的症状（肺炎など）を呈した状態であり、CMV 網膜炎の場合には特徴的な眼科的所見、その他の臓器感染である場合には病理組織学的診断や感染組織における CMV の分離等により診断される旨を説明した。

機構は、代表的教科書、国内外ガイドライン及び公表論文での CMV 血症と CMV 感染症の取り扱いを踏まえ、臨床症状の有無により両者を区別することは問題ないと考え、また、議論を明確にするために、以下、個々に議論を進めることとした。

## 1) 海外における承認状況について

本剤は、2011年2月現在、海外20カ国において承認されており、英国ではAIDS患者におけるCMV網膜炎、免疫不全患者におけるACV耐性の単純ヘルペスウイルス粘膜皮膚感染症の初期療法に適応症を有し、ドイツではAIDS患者における生命を脅かす又は視力を損なうおそれのあるCMVによる疾患に適応症を有する。しかし、HSCT患者におけるCMV血症及びCMV感染症を適応症として承認している国はない。ただし、主要な海外のガイドラインにおいては、HSCT患者におけるCMV血症が、本剤が推奨される疾患として分類されており、諸外国ではその国又は地域のガイドラインで公表された治療法を実地診療に取り入れている状況がある（「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照）。

## 2) 国内における対象患者数について

申請者は、国内の造血幹細胞移植患者における、本剤の適応患者数について以下のように説明している。

日本造血細胞移植学会による平成21年度全国調査報告書（[http://www.jshct.com/report\\_2009/](http://www.jshct.com/report_2009/)）によると、CMV感染症のリスクのある他家移植件数は、1995年には約1000件、1999年には約1500件、2001年には約2000件と増加し、2004年以降からは、年間約2500例で安定している。

抗ウイルス剤の予防的投与を行わなかった場合、CMV抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者では、70～80%の頻度でCMVの再活性化が起り、20～35%の頻度でCMV感染症を発症すると報告されている。また、GCVの予防投与、早期投与によりCMV感染症の発症は顕著に抑制されるものの5～20%の頻度でCMV感染症を発症すると報告されている<sup>7</sup>。また、日本人成人の80-90%はCMV抗体陽性と、CMV抗体保有率が高いとされているため、多くの移植患者はCMV再活性化のリスクがある。以上の結果を総合すると、CMV血症の症例は、他家移植件数の6-7割と推定され、移植件数の漸増に伴って増加し、現在は年間約1500例の発生件数であると推定される。

このうち、本剤はGCV耐性若しくはGCV治療に対する忍容性が低い患者に適応となる。臓器移植患者におけるGCV耐性発現率（遺伝子検査による耐性変異陽性率）は全体として2.1%程度であり、GCV耐性患者への本剤の投与例は少数例にとどまることが推察される。したがって、本剤の造血幹細胞移植における主な適応患者はGCV治療に対する忍容性の低い患者と推定される。

GCV治療に対する忍容性が低い患者には、GCVを使用後に造血障害（骨髄抑制）を生じたため本剤に切り替える例と、生着不全のリスクが高い移植のため本剤を最初から使用する例の二通りが考えられる。現在の移植適応拡大の傾向を鑑みると、追加適応承認後は後者の例が多くを占めていくと考えられる。生着不全のリスクが高い移植例に該当するのは、臍帯血移植、2座以上のHLA不適合移植等が挙げられる。日本造血細胞移植学会による全国調査データから推定した該当する移植例と、GCVから本剤に切り替えられる例を合わせると、専門医の臨床経験に基づく助言を参考にした推定にとどまるが、適応患者は、CMV血症発生例数の2-3割程度と考えられる。

<sup>7</sup> J. Infect. Dis. 2000;185:273-282、Bone Marrow Transplant. 2000;25:757-763.、Clin. Infect. Dis. 1999;28:618-623.

したがって、本剤の適応患者数は、CMV 血症発生例数の 1500 例のうち多くとも全体の 3 割程度、即ち、約 450 例と予想される。

### 3) CMV 血症について

#### ① 臨床における使用実績

機構は、国内外のガイドライン及び教科書の記載を確認し、また、提出された国内外公表論文の記載より、集積報告 18 報延べ 580 例（国内 9 報延べ 342 例及び海外 8 報延べ 238 例）の使用実態を確認した。

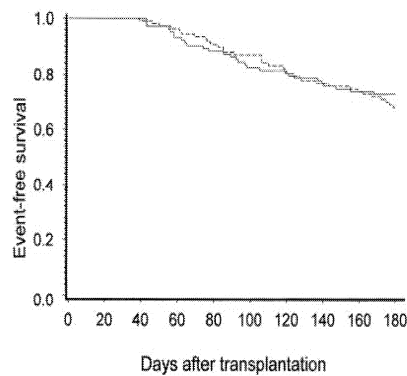
#### ② 有効性について

機構は、公表論文 F2 は海外で行われた大規模多施設共同非盲検無作為化比較試験であり、ドイツ血液学・腫瘍学会のガイドラインでもエビデンスレベルは I（ランダム化比較試験）と高く評価されていることから、HSCT 患者の CMV 血症に対する本剤の有効性評価を行うに際しては、当該試験を中心に評価を行うこととし、加えて、本剤を HSCT 患者の CMV 血症に用いた際の有効性に関するその他の国内外公表論文に関しても本剤の有効性に関する記述を確認し、総合的検討を行った。

公表論文 F2 の試験において、同種造血幹細胞移植後の CMV 血症<sup>8</sup>に対する本剤の有効性が GCV を実薬対照に検討されており、主要評価項目であった移植後 180 日間の event-free survival (EFS)<sup>9</sup>は、GCV 投与群 103 例（初期療法 10 mg/kg/日 14 日間、維持療法 6 mg/kg/日 14 日間）で 73%、本剤群 110 例（初期療法 120 mg/kg/日 14 日間、維持療法 90 mg/kg/日 14 日間）で 66%であり、統計学的有意差は認められなかったこと（下図、P=0.6、ログランク検定）、さらに、薬剤・ドナータイプ（血縁者又は非血縁者）・幹細胞の種類（骨髄由来又は末梢血由来）・CMV 検査法（PCR 法又はアンチゲネミア法）は、いずれも EFS に有意な影響を及ぼさないことがロジスティック回帰分析において示されたことを確認した。また、CMV 感染症は各群 5 例に認められたが、そのうち CMV 感染症による死亡は GCV 投与群の 2 例に認められたこと、副次評価項目であった初期療法終了時に CMV 陽性が持続している患者の割合は、本剤群 29%、GCV 群 34%、維持療法終了時では本剤群 10%、GCV 群 13%、移植後 180 日間に再治療を要した患者の割合は、本剤群 43%、GCV 群 28%であり、いずれも有意差は認められなかったことを確認した。

<sup>8</sup> 移植後 100 日以内に、抗原血症検査で少なくとも一回陽性を示す、又は末梢血白血球の CMV DNA の PCR 法にて少なくとも 3～7 日の間隔で 2 回連続して陽性となった患者。

<sup>9</sup> CMV 感染症の発症又は原因を問わない死亡をイベントと定義した場合の、移植後 180 日以内のイベントが発現しなかった生存患者の割合



実線：GCV 投与群 103 例、破線：本剤群 110 例（P=0.6、ログランク検定）

#### 幹細胞移植後 180 日間における event-free survival

また、上記の公表論文 F2 の臨床試験に加え、同種造血幹細胞移植後の CMV 血症に対する本剤の有効性を評価した 3 つの海外臨床試験（公表論文 F1：非盲検非対照試験、F3：無作為化比較試験及び F4：非無作為化比較試験）において、本剤群<sup>10</sup>における CMV 抗原血症の消失率は各々 100%（14/14 例）、100%（20/20 例）及び 100%（12/12 例）、CMV 感染症発現率は 0%（0/14 例）、5%（1/20 例）及び 25%（3/12 例）であり、公表論文 F3 及び F4 においては比較対照群であった GCV 群との間に、いずれの項目においても明らかな差異を認めなかったことを確認した。さらに、本剤の大規模国内使用実態調査（公表論文 J10）では、HSCT 後の CMV 血症 238 例に対し本剤の投与<sup>11</sup>が行われ、77%（183/238）で CMV 血症の消失、13%（31/238）で改善が認められ、CMV 感染症発現例は認められなかったことを確認した。

以上のように、本剤を申請用法・用量内で使用した公表論文 F2 において、同種造血幹細胞移植後患者の CMV 血症に対し、本剤は既承認の抗ウイルス剤である GCV に大きく劣らない効果が示されていること、上記 F1-4 を含む他の臨床試験（海外 7 報、国内 4 報）及び本剤の大規模国内使用実態調査（公表論文 J10）においても、本剤投与により CMV 血症が高い頻度で消失し（81%、356/441 例）、且つ CMV 血症から CMV 感染症への進展が抑制（2.4%、11/454 例）されることが確認できたことから、HSCT 患者は CMV 感染症発症リスクが非常に高い集団であることを鑑みると（J Infect Dis. 1986;153:478-88.）、本剤は HSCT 後患者における CMV 血症に対して有効であることが期待され则认为る。

### ③ 本剤の有効性及び安全性について

機構は、上記①から②における検討内容、並びに国内外のガイドライン及び教科書における記載（「4. (iii) <提出された資料の概略>（1）国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照）より、以下のとおり考える。

CMV 血症に関しては、成書において本剤は GCV の代替薬として位置付けられ、HSCT 患者に対して早期投与を行うことにより一定の割合の症例で効果が認められる報告があることを

<sup>10</sup> 本剤群における用法・用量：公表論文 F1；60 mg/kg BID、14 日間（初期療法）、公表論文 F3；90 mg/kg BID、15 日間（初期療法）、公表論文 F4；90 mg/kg BID、10 日間以上（初期療法）、その後 180 mg/kg/日、週 3 回投与（維持療法）。

<sup>11</sup> 本剤初回投与量は 7 ～ 216 mg/kg/日、主な初回投与量は 90 mg/kg/日及び 180 mg/kg/日であった。



確認した。また、ドイツ血液腫瘍学会及び IHMF の学会ガイドラインでのエビデンスレベルはカテゴリー1 (ランダム化比較試験に基づくエビデンス) と高く、国内ガイドラインでも HSCT 患者の CMV 感染に対する早期投与及び治療投与における GCV の代替薬として推奨されていること、及び国内外において本剤は相当の臨床使用実績があることを確認した。さらに、本剤は HSCT 患者における CMV 血症に対して一定の有効性が期待できること、HSCT 患者に対する本剤投与の副作用は、既承認の適応症である AIDS 患者における本剤投与で報告されている副作用と比較して大きな違いはないこと（「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項、参照）を確認した。

以上を踏まえ、総合的に判断すると、本剤の HSCT 患者における CMV 血症の適応については、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的理由があるものと考え、本剤の有効性は期待できると判断することが妥当と考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

#### 4) CMV 感染症について

##### ① 臨床における使用実績

機構は、国内外のガイドライン及び教科書の記載を確認し、また、提出された国内外公表論文の記載より、集積報告 11 報延べ 104 例（国内 6 報延べ 73 例及び海外 2 報延べ 31 例）の使用実態を確認した。

##### ② 有効性について

機構は、国内外公表論文より、HSCT 患者における CMV 感染症に対する本剤の有効性について以下のとおり確認した。なお、HSCT 患者における CMV 感染症に対する本剤の有効性に関する公表論文は全て記述的研究報告であり、公表論文 J10 を除いては、1 報あたりの症例数は 3 例以下であった。いずれの報告においても、本剤の使用理由として GCV の使用が困難または治療抵抗性を示したためとの記載が認められた。

ア) 国内での承認用法・用量内の国内公表論文 4 報 (J1、J2、J3、J4)<sup>12</sup>において、CMV 感染症に対して本剤の投与が行われ、全 8 例中 6 例において有効性が報告されていた。

イ) HSCT における本剤の使用実態の全国調査 (J10)<sup>13</sup>結果では、本剤承認用法・用量内を含む 7-216 mg/kg/日での投与が行われ、CMV 感染症に対して本剤の投与が行われた全 65 例において、CMV 感染症の症状の改善率は 52%と報告されていた。

ウ) 海外での承認用法・用量内の国内公表論文 2 報 (F7、F8)<sup>14</sup>において、CMV 感染症に対して本剤の投与が行われた全 2/2 例において有効性が報告されていた。

以上より、機構は、比較試験の報告は無かったものの、国内多施設共同症例集積研究 (J10) において、一定の有効性が示されていることから、HSCT 患者における CMV 感染症に対する本剤の有効性は期待できると判断した。

<sup>12</sup> CMV 感染症の病態：J1；出血性膀胱炎 1 例、発熱・肝炎 1 例、J2；網膜炎 2 例、J3；不明 3 例、J4；血小板減少 1 例

<sup>13</sup> CMV 感染症の病態：胃腸炎 46 例、肺炎 12 例、網膜炎 2 例、肝炎 1 例、脳炎 1 例、膀胱炎 1 例

<sup>14</sup> CMV 感染症の病態：F7；腸炎 1 例、F8；CMV 症候群 1 例

### ③ 本剤の有効性及び安全性について

機構は、上記①、②における検討内容、及び国内外のガイドライン及び教科書における記載（「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書における記載」の項、参照）より、以下のとおり考える。

CMV 感染症に関しては、本剤は成書において GCV の代替薬として位置付けられ、GCV 耐性の CMV による感染症、及び GCV に不耐性の CMV 感染患者に対して投与を行うことにより一定の効果が認められる旨の記載があることが確認された。また、本剤投与による有効性に関して報告したエビデンスレベルの高い公表論文はなかったものの、他剤への治療抵抗例に対する本剤投与の報告であることを考慮すると、本剤は HSCT 患者における CMV 感染症に対して一定の有効性が期待できると考えられ、さらに、HSCT 患者に対する本剤投与の副作用は、既承認の適応症である HIV 感染者又は AIDS 患者に対する本剤投与で報告されている副作用と比較して大きな違いはないことを確認した（「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項、参照）。

以上を踏まえ、総合的に判断すると、本剤の HSCT 患者における CMV 感染症の適応については、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的理由があるものと考え、本剤の有効性は期待できると考える。

以上の機構の判断の妥当性については、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

### (2) 安全性について

機構は、今回の申請効能・効果における用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であるものの、既承認適応症である HIV 感染患者又は AIDS 患者における CMV 感染者と、HSCT 患者における CMV 血症又は感染者では、患者背景及び原疾患等の治療目的に使用する薬剤が異なることから、安全性に関して、提出された公表論文及び製造販売後調査の結果を基に、以下のような検討を行った。その結果、申請された各疾患における本剤投与について、新たな安全性上の懸念は認められなかったと判断した。ただし、HSCT 患者においては、現行の添付文書において注意喚起されている薬剤以外にも腎毒性を発現しうる薬剤（タクロリムス等）が併用される可能性があるため、本剤との併用を注意すべき薬剤に関しては、今回の追加される対象患者を踏まえて、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

以上の機構の判断は、専門協議を踏まえて最終的に判断したいと考える。

#### 1) 公表論文における記載について

申請者は、本申請で提出された公表論文において認められた安全性について、以下のとおり説明している。

HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対して本剤（申請用法・用量：初期療法 120～180 mg/kg/日、維持療法 90～120 mg/kg/日）を投与したときの主な有害事象は、血中クレアチニン増加を主な所見とする腎障害、電解質異常、白血球減少であった。また、神経症状として、

全身性強直性間代性発作及び振戦が稀に報告されていた。以下に、主な有害事象の発現頻度と、その発現背景等に関する記載をまとめた。

### ① 腎障害

主な海外の臨床試験成績によると、公表論文 F2 では本剤群の 5% (110 例中 5 例) に予め規定されていた腎障害<sup>15</sup>が認められ、公表論文 F3 では本剤群 5% (20 例中 1 例) において投与中止に至る血清クレアチニン増加、及び 2 例に基準値の上限を上回る血中クレアチニン増加が認められた。また、公表論文 F4 では、本剤群における投与開始 30 日後の平均血清クレアチニン濃度は 1.23 mg/dl であり、投与前値 0.9 mg/dl に比較し有意な上昇が認められた ( $p=0.02$ )。また、日本造血細胞移植学会による本剤の使用実態の全国調査結果 (公表論文 J10) によると、抗癌剤の副作用評価基準である NCI-CTCAE において、グレード 3 以上とされる腎障害が 3.4% (320 例中 11 例) に認められた。

腎毒性を誘発する恐れのある薬剤 (シクロスポリン、タクロリムス、メトトレキサート又はアムホテリシン) と本剤を併用している患者の割合は高く、公表論文 F2 では 110 例中 106 例にシクロスポリン、48 例にアムホテリシン B が併用され、F3 試験では 20 例中 19 例にシクロスポリンとメトトレキサート、1 例にシクロスポリンが併用されていた。また、複数の資料 (公表論文 F1、F4、F12) において、腎毒性を誘発する恐れのある薬剤との併用が腎障害の一因であると報告されており、公表論文 F11 では、シクロスポリンまたはアムホテリシン B の併用例において可逆的な腎不全をきたした 5 例が認められ、このうち 1 例においてはホスカルネットとの因果関係が否定されなかった。また、文献 F12 では、血液透析や投与中止を要した腎障害 (水分補給の有無は不明) が 4 例に報告されており、その内 3 例はアムホテリシンの併用例であった。

### ② 電解質異常

CMV 血症又は CMV 感染症に対する本剤投与時において、高い発現頻度で電解質異常 (低カルシウム血症、低マグネシウム血症、低カリウム血症、低リン血症) の報告が認められ、GCV を比較対照とした試験 (公表論文 F2) においても GCV 群より有意に高い発現頻度で電解質異常が報告されている。また、日本造血細胞移植学会による造血細胞移植後の患者における本剤の使用実態の全国調査結果 (公表論文 J10) では NCI-CTCAE グレード 3 以上の電解質異常の報告は 11% (320 例中 35 例) であった。

### ③ 神経症状

中枢・末梢系神経障害の発現について記載のある海外の臨床試験は、以下のとおりである。F2 試験では本剤群で 28.2% (31/110 例) に中枢・末梢系神経障害が発現し、頭痛が 14.5% (16/110 例) を占めた。F6 試験においては、本剤投与対象となった 10 例中、全身性強直性間代性発作が 2 例、末梢性振戦が 1 例に認められ、いずれも痙攣誘発作用を有するメチルプレドニゾロン、プレドニゾロン及びシクロスポリンが投与されていた。公表論文 F15 では 7.7% (3/39

<sup>15</sup> 投与前値に対して血清クレアチニン濃度の 100%以上の増加又は又はクレアチニンクリアランス値の 50%以上の低下

例)に振戦が認められた。また、日本造血細胞移植学会による造血細胞移植における本剤の使用実態の全国調査結果(公表論文 J10)では、NCI-CTCAE グレード 3 以上の神経症状が 1.3% (4/320 例)に認められた。

#### ④ その他の有害事象

骨髄抑制に関連する有害事象について記載のある報告は、以下のとおりである。

日本造血細胞移植学会による造血細胞移植後の患者における本剤使用実態の全国調査結果(公表論文 J10)では、NCI-CTCAE グレード 3 以上の血球減少として、8.4% (27/320 例)に好中球数減少、8.1% (26/320 例)に血小板減少、3.1% (10/320 例)に骨髄抑制が認められ、公表論文 J8 では 38 例中、白血球減少 2 例、好中球減少 1 例、血小板減少 1 例、ヘモグロビン減少 1 例が認められた。

海外臨床試験においては、公表論文 F1 では 6.7% (1/15 例)に白血球数減少、公表論文 F2 では 3.9% (4/103 例)に好中球数減少、公表論文 F3 では 45.0% (9/20 例)に白血球数減少、25.0% (5/20 例)に血小板減少が認められたが、GCV を比較対照とした公表論文 F2 では、骨髄抑制の発現頻度は本剤群と比較して GCV 群において有意に高かった。

#### 2) 市販後の安全性情報について

申請者は、本申請で提出された市販後の安全性情報について、以下のとおり説明している。

使用成績調査(1997 年 4 月 15 日～2007 年 3 月 27 日)においては、73 例が安全性評価対象症例とされ、使用理由別副作用発現率は、「HIV 感染症における CMV 網膜炎」、「HIV 感染症以外の患者における CMV 感染症」の各群において、それぞれ、40.00% (12/30 例)、72.73% (8/11 例)であった。「HIV 感染症以外の患者における CMV 感染症」群において副作用が認められた 8 例中 5 例は白血病または骨髄移植後患者、他の 2 例は間質性肺炎等を有しており、全身状態不良の症例が多いことが発現率に影響したものと考えられた。同群で認められた副作用は、血栓性微小血管症、低カリウム血症、神経症、心嚢液貯留、肺障害、腎不全、血中カルシウム減少等、いずれも各 1 件であり、特に特定の副作用が多い傾向は認められなかった。

2010 年 12 月 31 日現在、国内市販後に収集された副作用は、下表のとおり、HIV 感染患者又は AIDS 患者では、37 例 65 件、HSCT 患者では 28 例 54 件であった。HIV 感染患者又は AIDS 患者における主な副作用は、発熱 5 件、腎機能障害 5 件、白血球数減少 3 件、血小板数減少 3 件、汎血球減少症 3 件、嘔吐 3 件であり、一方、HSCT 患者においては、腎機能障害 3 件、痙攣 3 件であった。

また、2010 年 12 月 31 日現在、海外市販後において収集された副作用発現例数は、HIV 感染患者又は AIDS 患者では 304 例、HSCT 患者では 60 例であった。主な副作用は、HIV 感染患者又は AIDS 患者では、血中クレアチニン増加 47 例、悪心 28 例、発熱 26 例、嘔吐 22 例であり、HSCT 患者では、血中クレアチニン増加 7 例、錯感覚 6 例、悪心 5 例、痙攣 5 例であった。

国内市販後において収集された副作用（いずれかの群で2例以上）

|                       | HIV 感染患者又は<br>AIDS 患者における<br>CMV 感染者 |    | HSCT 患者における<br>CMV 感染者 |    | その他       |    | 合計        |    |
|-----------------------|--------------------------------------|----|------------------------|----|-----------|----|-----------|----|
| 副作用発現症例数              | 37 例                                 |    | 28 例                   |    | 60 例      |    | 125 例     |    |
| 副作用発現件数               | 65 件                                 |    | 54 件                   |    | 96 件      |    | 215 件     |    |
| 器官別大分類 / 基本語          | 例数 (%)                               | 件数 | 例数 (%)                 | 件数 | 例数 (%)    | 件数 | 例数 (%)    | 件数 |
| 腎および尿路障害              | 11 (29.7)                            | 11 | 8 (28.6)               | 9  | 15 (25.0) | 15 | 34 (27.2) | 35 |
| 腎機能障害                 | 5 (13.5)                             | 5  | 3 (10.7)               | 3  | 6 (10.0)  | 6  | 14 (11.2) | 14 |
| 腎障害                   | 2 (5.4)                              | 2  | 2 (7.1)                | 2  | 3 (5.0)   | 3  | 7 (5.6)   | 7  |
| 腎不全                   | 1 (2.7)                              | 1  | 2 (7.1)                | 2  | 2 (3.3)   | 2  | 5 (4.0)   | 5  |
| 腎尿細管障害                | 0                                    | 0  | 0                      | 0  | 2 (3.3)   | 2  | 2 (1.6)   | 2  |
| 臨床検査                  | 9 (24.3)                             | 12 | 5 (17.9)               | 7  | 12 (20.0) | 19 | 26 (20.8) | 38 |
| 白血球数減少                | 3 (8.1)                              | 3  | 1 (3.6)                | 1  | 4 (6.7)   | 4  | 8 (6.4)   | 8  |
| 血小板数減少                | 3 (8.1)                              | 3  | 1 (3.6)                | 1  | 3 (5.0)   | 3  | 7 (5.6)   | 7  |
| 血中カルシウム減少             | 0                                    | 0  | 1 (3.6)                | 1  | 2 (3.3)   | 2  | 3 (2.4)   | 3  |
| 神経系障害                 | 2 (5.4)                              | 3  | 8 (28.6)               | 13 | 13 (20.0) | 19 | 23 (18.4) | 30 |
| 感覚鈍麻                  | 0                                    | 0  | 2 (7.1)                | 2  | 7 (11.7)  | 7  | 9 (7.2)   | 9  |
| 痙攣                    | 0                                    | 0  | 3 (10.7)               | 3  | 1 (1.7)   | 1  | 4 (3.2)   | 4  |
| 末梢性ニューロパチー            | 0                                    | 0  | 1 (3.6)                | 1  | 2 (3.3)   | 2  | 3 (2.4)   | 3  |
| 意識変容状態                | 0                                    | 0  | 2 (7.1)                | 2  | 0         | 0  | 2 (1.6)   | 2  |
| 代謝および栄養障害             | 7 (18.9)                             | 10 | 2 (7.1)                | 2  | 13 (21.7) | 17 | 22 (17.6) | 29 |
| 低カリウム血症               | 2 (5.4)                              | 2  | 0                      | 0  | 6 (10.0)  | 6  | 8 (6.4)   | 8  |
| 低カルシウム血症              | 1 (2.7)                              | 1  | 1 (3.6)                | 1  | 3 (5.0)   | 3  | 5 (4.0)   | 5  |
| 電解質失調                 | 2 (5.4)                              | 2  | 1 (3.6)                | 1  | 1 (1.7)   | 1  | 4 (3.2)   | 4  |
| 高カルシウム血症              | 0                                    | 0  | 0                      | 0  | 2 (3.3)   | 2  | 2 (1.6)   | 2  |
| 胃腸障害                  | 5 (13.5)                             | 6  | 4 (14.3)               | 4  | 8 (13.3)  | 10 | 17 (13.6) | 20 |
| 悪心                    | 2 (5.4)                              | 2  | 2 (7.1)                | 2  | 5 (8.3)   | 5  | 9 (7.2)   | 9  |
| 嘔吐                    | 3 (8.1)                              | 3  | 2 (7.1)                | 2  | 2 (3.3)   | 2  | 7 (5.6)   | 7  |
| 血液およびリンパ系障害           | 8 (21.6)                             | 9  | 3 (10.7)               | 3  | 5 (8.3)   | 5  | 16 (12.8) | 17 |
| 汎血球減少症                | 3 (8.1)                              | 3  | 2 (7.1)                | 2  | 4 (6.7)   | 4  | 9 (7.2)   | 9  |
| 白血球減少症                | 2 (5.4)                              | 2  | 0                      | 0  | 0         | 0  | 2 (1.6)   | 2  |
| 血小板減少症                | 2 (5.4)                              | 2  | 0                      | 0  | 0         | 0  | 2 (1.6)   | 2  |
| 一般・全身障害および投与<br>部位の状態 | 5 (13.5)                             | 5  | 2 (7.1)                | 2  | 5 (8.3)   | 5  | 12 (9.6)  | 13 |
| 発熱                    | 5 (13.5)                             | 5  | 0                      | 0  | 4 (6.7)   | 4  | 9 (7.2)   | 9  |
| 胸部不快感                 | 0                                    | 0  | 2 (7.1)                | 2  | 0         | 0  | 2 (1.6)   | 2  |
| 倦怠感                   | 0                                    | 0  | 0                      | 0  | 2 (3.3)   | 2  | 2 (1.6)   | 2  |
| 肝胆道系障害                | 3 (8.1)                              | 3  | 1 (3.6)                | 1  | 3 (5.0)   | 3  | 7 (5.6)   | 7  |
| 肝機能異常                 | 0                                    | 0  | 0                      | 0  | 3 (5.0)   | 3  | 3 (2.4)   | 3  |
| 肝障害                   | 2 (5.4)                              | 2  | 0                      | 0  | 0         | 0  | 2 (1.6)   | 2  |

以上を踏まえて、申請者は、本剤の安全性について以下のとおり説明している。

本剤の使用にあたり HSCT 後の CMV 血症及び CMV 感染症の治療に特有の有害事象の報告は認められず、主な有害事象である腎障害については、腎機能のモニタリング・用量調節・十分な水分補給にて利尿を確保することで管理可能と考えられること、上述の国内及び海外市販後副作

用報告において、HIV 感染患者又は AIDS 患者と HSCT 患者との間で「腎及び尿路障害」の発現には明らかな差は認められなかったことから、現行の添付文書に記載された注意喚起に従って投与を行うことで問題はないと考える。なお、神経症状に関しては、国内外の市販後データでは、HSCT 患者では AIDS 患者と比較してやや多いことが示唆されている。HSCT 患者の大半に使用されていた免疫抑制剤の使用や急性 GVHD による血栓性微小血管障害（TMA）による可能性も考えられるが、今後とも神経症状の発現には留意し、必要に応じて対策を講じる。

機構は、HSCT 患者においては、原疾患又は合併症の治療目的に腎毒性を発現しうる薬剤が併用される可能性が高いと考えられることから、添付文書に併用注意として記載すべき薬剤について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。HSCT 患者において併用される腎毒性を発現しうる薬剤のうち、アムホテリシン B、シクロスポリン、及びペンタミジンについては、海外において、本剤との併用下に急性腎不全が発現したとの報告があったことから、併用注意薬として添付文書で注意喚起を行っている。一方、その他の薬剤に関しては、現時点では、本剤との相互作用を示したとの報告はないことから、添付文書に併用注意として記載する必要はないと考える。

機構は、①本剤は腎毒性・電解質異常・神経症状等の副作用を生じうるため、適切な水分補給、腎機能及び血清電解質のモニタリング等、慎重な経過観察を必要とする薬剤であること、②HSCT 患者においては、現行の添付文書において注意喚起されている薬剤以外にも腎毒性を発現しうる薬剤（タクロリムス等）が併用される可能性があり、それら薬剤との併用時には腎障害を増強する恐れがあることから、今回の適応追加に際しては、対象患者を踏まえて副作用発現を軽減するために必要な処置及び本剤と併用注意すべき薬剤に関し見直しを行い、適切に医療現場に情報提供する必要があると考える。

### (3) 効能・効果について

機構は、本剤の適応症について以下のような検討を行った。その結果、申請効能・効果である「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」のみならず、GCV の適応とされている免疫抑制状態にある臓器移植患者及び悪性腫瘍患者においても、GCV 治療抵抗性の CMV 感染症治療薬として本剤の医療上の必要性はあるのではないかと考えた。ただし、本剤は腎毒性、電解質異常等の重篤な副作用を有する薬剤であること、及び、固形臓器移植患者並びに悪性腫瘍患者における本剤投与のエビデンスが限られていることから、適応対象の拡大にあたっては、これらの点を踏まえて慎重に検討する必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

#### 1) HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症

機構は、「4. (iii) <審査の概略> (1) 本剤の有用性及び安全性について」の項における検討を踏まえ、上記患者において有効性が認められ、安全性についても許容可能と考えたことから、

本剤の適応症として HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症を AIDS 患者における CMV 網膜炎に加えることは可能であると考え。ただし、「4. (iii) <審査の概略> (4) 臨床的位置付けについて」の項で検討するとおり、本剤は GCV の代替薬として使用すべき薬剤であることから、本剤の適応に関しては、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症において、他剤の治療効果が不十分又は忍容性に問題があると考えられる場合に限り投与を行う必要がある旨を添付文書の「効能・効果に関連する使用上の注意」の項に記載し注意喚起を行うべきと考える。

## 2) HSCT 患者以外における CMV 血症及び CMV 感染症について

機構は、CMV 感染症は免疫不全状態にある患者に認められる日和見感染症であり、HSCT 患者と固形臓器移植患者等の他の免疫抑制状態にある患者の間で、基礎疾患が異なることにより CMV 感染症としての病態に大きな差異が生じる可能性は少ないと考え、これら患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対する本剤の使用について、国内外の教科書及び公表論文等を基に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。

主要な教科書において、本剤は GCV 治療抵抗性 CMV に対する有用な治療薬として記載されており、CMV 感染の基礎疾患としては AIDS、HSCT、固形臓器移植が挙げられていた。悪性腫瘍患者や膠原病患者の CMV 感染症に関する記載は認められなかった。

次に、国内外の公表論文における、CMV 血症及び CMV 感染症を発症した固形臓器移植患者、癌患者、膠原病患者に対して本剤が投与された主な報告をまとめると、固形臓器移植患者については、国内報告 24 報、海外報告 11 報において、国内 36 例、海外 32 例が本剤の投与を受けており、移植臓器別には、腎移植 36 例（腎臓及び脾臓の同時移植 3 例を含む）、肺移植 16 例、肝臓移植 10 例、心臓移植 4 例、小腸移植 2 例、脾臓移植 3 例（腎臓及び脾臓の同時移植 3 例）であった。有効性を示唆する記載が認められた症例（抗原陰性化や臨床的改善を示した症例）は、国内 36 例中 33 例、国外 32 例中 22 例であった。悪性腫瘍患者については、国内報告 7 報、海外報告 3 報において、国内 7 例、外国 3 例（海外の 1 例（胸腺腫）を除き、全て血液腫瘍患者）が本剤による治療を受けており、無効例は、GCV 投与後再発例の 1 例のみであった。膠原病患者については、国内報告 2 報、外国報告 4 報において、国内 1 例、外国 4 例が本剤による治療を受けており、原疾患は全身性エリテマトーデス 2 例、ベーチェット病、関節リウマチ、成人スティル病、各 1 例であった。無効例は関節リウマチの 1 例のみであった。以上、CMV 血症及び CMV 感染症を発症した固形臓器移植患者、悪性腫瘍患者、膠原病患者において、本剤の投与が行われている実態が認められ、有効例は全体で 84 例中 70 例であった。

さらに、国内外の総説論文において、固形臓器移植患者・悪性腫瘍患者・膠原病患者等の原疾患（及びその合併症）のために免疫機能に著しい障害がみられる患者において、GCV の治療抵抗性又は投与困難である CMV 血症又は CMV 感染症がみられる場合、本剤は有効な治療の選択肢の 1 つとなり得る旨の記載が認められた (Transplantation. 2010;89:779-95, J Heart Lung Transplant. 2000;19:731-5、リウマチ科. 2006;35:74-8)。

以上から、固形臓器移植、悪性腫瘍、膠原病等の原疾患（及びその合併症）のために免疫機能

に著しい障害がみられる患者（免疫不全患者）において、GCV の治療抵抗性又は投与困難である CMV 血症又は CMV 感染症がみられる場合、本剤は有効な治療の選択肢の 1 つとなり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

固形臓器移植患者等における CMV 血症及び CMV 感染症に対し、本剤が使用されたとする旨の公表論文のうち、固形臓器移植患者に関する国内報告 2 報、海外報告 3 報以外は、2 例以下の症例報告であり、当該患者における本剤の有効性に関するエビデンスは限られていることを確認した。なお、これら公表論文において、ほとんどの本剤投与症例は GCV 治療抵抗性症例であった。

HSCT 患者以外の CMV 血症及び感染症についても、本剤の医療上の必要性はあると考えられ、とくに GCV 治療抵抗性症例においては他の治療選択肢がないことを踏まえると、限られたエビデンスからはその適否を判断できないものの、固形臓器移植患者等の他の免疫抑制状態にある患者に投与対象を広げることについては、専門委員の意見も踏まえて総合的に判断すべきと考える。

#### (4) 臨床的位置付けについて

申請者は、HSCT 患者における本剤の臨床的位置付けについて、以下のとおり説明している。

HSCT は、造血器悪性腫瘍、骨髄不全症候群などに対する根治的治療法として広く行われているが、ウイルス感染症、なかでも CMV 感染症は治療が困難であり、生命予後にも大きく影響する疾患として注目されている。HSCT 患者における CMV 感染症の発現リスクは高く、例えば、CMV 抗体陽性の同種造血幹細胞移植患者では、抗ウイルス剤の予防投与を行わなかった場合、CMV の再活性化は 70～80%に認められ、そのうち 20～35%<sup>16</sup>は CMV 感染症を発症する。また、近年、血液疾患に対する治療方法の進歩に伴い、ヒト組織適合性抗原（HLA）不一致移植患者等、CMV 感染症の発現リスクがより高い患者が増加している。

CMV 感染に対する抗ウイルス薬の投与方法としては、予防投与、早期投与、治療投与の 3 つが挙げられるが、HSCT 患者においては、CMV 血症が認められた時点から、臨床症状の発現抑制を目的に積極的に抗ウイルス薬の投与を開始する早期投与が一般的となっている。

抗ウイルス薬としては、最も使用実績の豊富な GCV が第一選択薬として位置付けられているが、副作用として骨髄抑制作用が高頻度に認められる。一方、本剤は GCV と比較して使用実績が少なく、重大な副作用として腎毒性を有するが、GCV に治療抵抗性の患者における CMV 感染に対する早期投与及び治療投与において有効であることから、国際的なガイドラインにおいて、GCV による骨髄抑制が問題となる患者や GCV に治療抵抗性の患者に対する GCV の代替薬として記載されている。実際、本邦における大規模な本剤の使用実態調査（公表論文資料 J10）において、調査対象 320 例中 194 例に GCV による治療歴があり、GCV での治療効果不十分が 99 例、骨髄抑制などの有害事象により本剤へ切替えた症例が 95 例認められた。また、GCV による治療歴のない 126 例のうち 116 例は、造血能が十分でないため GCV の使用が困難な症例であった。

以上、本剤は、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対して、GCV の骨髄抑制作用

<sup>16</sup> 発現頻度は Nichols WG, et al., J. Infect. Dis. 2000;185:273-82., Einsele H, et al., Bone Marrow Transplant. 2000;25:757-63., Nguyen Q, et al., Clin. Infect. Dis. 1999;28:618-23.の三編からの引用



が幹細胞生着不全・生着遅延等をもたらす患者の経過・予後に関して好ましくないと考えられる場合（GCV 不耐性）、又は GCV 治療抵抗性の患者に使用される第二選択薬として位置付けられると考える。

機構は、本剤は HSCT 患者における GCV 不耐性、又は GCV 治療抵抗性の患者に使用される薬剤として推奨されることは理解できる。ただし、本剤は有効性において GCV よりも優るものではなく、安全性においても腎障害、電解質異常、神経症状等に対して慎重に観察を行う必要があることから安易に第一選択薬として使用されないよう適切な情報提供と医療現場に対する注意喚起を行うと共に、関連する学会によるガイドラインの作成なども含めて検討を行うなど、本剤の適正使用が行われるように努めていく必要があると考える。

## (5) 用法・用量について

機構は、申請効能・効果に対する本剤の適切な用法・用量について、主に国内外のガイドライン、教科書及び公表論文等の記載に基づき検討を行った結果（下記 1）～2）を参照）、本剤の用法・用量は、以下のとおりとすることが適切であると判断した。なお、既承認効能・効果に対する承認用法・用量は、180mg/kg/日（初期療法）、90～120 mg/kg/日（維持療法）<sup>17</sup>と設定されており、英国及び独国と同様である。

また、添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」の項において、CMV 血症に対する本剤投与中には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察し、感染症状が出現した場合には速やかに CMV 感染症に対する本剤投与量に変更する等、適切な対応を行う必要がある旨の注意喚起を行う必要があると判断した。

### 造血幹細胞移植患者における CMV 血症

#### <初期療法>

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回点滴静注する。初期療法は 1～2 週間以上行う。

#### <維持療法>

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 90～120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

### 造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症

#### <初期療法>

通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 8 時間ごとに 1 日 3 回、又は 1 回体重 1kg あたり 90mg を、2 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は 2～3 週間以上行う。

#### <維持療法>

初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あ

<sup>17</sup> 初期療法は 2～3 週間以上行う。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

たり 90～120mg を 2 時間以上かけて 1 日 1 回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

(下線部追加)

以上の機構の判断については、専門協議で議論したい。

## 1) 申請用法・用量の設定根拠について

申請者は、申請用法・用量の設定根拠について、以下のとおり説明している。

### <CMV 感染症について>

GCV は AIDS 患者における CMV 感染症と、臓器移植における CMV 感染症の両方の適応を有していることから、本剤と GCV との PK/PD (血漿中濃度と IC<sub>50</sub> との関係) を比較することにより、HSCT 患者における CMV 感染症に対する本剤の用法・用量を検討することが可能と考えた。その結果、本剤の各種用法・用量 (初期療法: 60～90mg/kg BID 又は 60mg TID、維持療法: 90～120mg/kg QD) により得られる各種 PK/PD パラメータ (AUC/IC<sub>50</sub>、C<sub>max</sub>/IC<sub>50</sub> 及び Time>IC<sub>50</sub>) は、GCV の承認用法・用量 (初期療法: 5mg/kg BID、維持療法: 6mg/kg QD) から算出される PK/PD パラメータと同等以上であると推定され (「3. (i) <審査の概略> (2) 薬剤の有効性と最も相関する薬物動態パラメータについて」の項、参照)、本剤の申請用法・用量において GCV の承認用法・用量と同程度の抗ウイルス効果が期待できると考えた。

また、CMV の genotype は、AIDS 患者と HSCT 患者において、耐性株も含め明らかな違いは報告されていないこと、国内外公表論文において本剤 60mg/kg TID 2～3 週間以上投与を基本用量として投与した結果、HSCT 患者における CMV 肺炎、腸炎、肝炎、網膜炎等の改善を認めたことが報告されている (「4. (iii) <提出された資料の概要> (2) 国内外の公表論文における記載」の項、参照) ことから、HSCT 患者に対する本剤の用法・用量として、AIDS 患者における CMV 網膜炎に対する既承認の用法・用量と同一のものを設定できると考えた。

### <CMV 血症について>

HSCT 患者における CMV 血症に対する本剤の用法・用量に関しても、CMV 感染症に対する上記検討と同様 PK/PD の観点から、初期療法として本剤 60～90mg/kg BID 又は 60mg/kg TID の投与を行うことにより、GCV の承認用法・用量と同程度の抗ウイルス作用を発揮すると考えられた。また、海外公表論文 (F2、無作為化比較試験) においては、初期療法として本剤 60mg/kg BID 14 日間投与により、GCV を初期療法として 5mg/kg BID 14 日間投与したときと同様の有効性が示され、海外公表論文 (F3、無作為化比較試験) においては、初期療法として本剤 90mg/kg BID 15 日間投与したときの有効性及び安全性が示されている。さらに、主要な教科書 (マンデル感染症学及び Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation) においては、海外公表論文 F2 に基づいて、HSCT 後の CMV 血症に対する治療の初期療法として本剤 60mg/kg BID を 2 週間投与することが推奨されている。

以上より、CMV 血症の初期療法としては、感染症に対する本剤一日量である 180mg/kg/日よ

り低い 120mg/kg/日を臨床有効用量として設定することは妥当と考えた。しかしながら、短期間に高い割合で CMV 感染症への移行が認められる high grade antigenemia<sup>18</sup>、初期療法開始後も CMV 抗原陽性細胞数の増加を認める場合等、CMV 感染症発症リスクが高い又は CMV 感染症が疑われる状況においては、公表論文 F3 で用いられた 180mg/kg/日の投与が可能となるよう、用量幅を設定した。

一方、CMV 血症の維持療法としては、上記公表論文 F2 において本剤 90mg/kg QD 14 日間(週 5 日)の投与はガンシクロビル 6mg/kg QD 14 日間(週 5 日)投与したときと同様の有効性が示されていること、主要な教科書(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation)及び海外ガイドライン(CDC ガイドライン)において既承認の AIDS 患者における CMV 網膜炎の維持療法(90 又は 120mg/kg/日)と同じ用法・用量<sup>19</sup>が推奨されていることを踏まえ、CMV 感染症と同一の用法・用量(90 又は 120mg/kg/日)を設定した。

機構は、以下のように考える。

CMV 血症と CMV 感染症に対し異なる用法・用量を設定することに関しては、「4. (iii) <審査の概略> (1) 本剤の有効性及び安全性について」において議論したように、CMV 血症と CMV 感染症は臨床症状の有無により臨床上区別して取り扱われていること、「4. (iii) <提出された資料の概略> (1) 国内外のガイドライン及び教科書等における記載」の項においても、両者は区別された上で抗ウイルス薬の投与方法等に関し異なる対応をする旨の記載が認められることから、特段の問題はないと考える。

本剤の用法・用量の設定根拠として、申請者は本剤と GCV の PK/PD パラメータの比較検討を行っているが、「3. (i) <審査の概略> (2) 薬剤の有効性と最も相関する薬物動態パラメータについて」の項において議論したように、両薬剤とも有効性と相関する薬物動態パラメータは明確ではないことから、設定根拠として適切ではないと考える。

したがって、本剤の申請用法・用量の適切性については、以下のように国内外の主要な教科書及び公表論文等をもとに検討を行うこととした。

#### <CMV 血症について>

CMV 血症に対する初期療法における本剤の用法・用量に関しては、申請用量である 2 用量(120mg/kg/日及び 180mg/kg/日)を直接比較した臨床試験は行われておらず、2 用量間の有効性及び安全性の差異に関する知見はない。また、本剤 180mg/kg/日の投与が行われた臨床試験 2 報(海外公表論文 F3, F4)のうち無作為化比較試験であった公表論文 F3 においても、本剤投与例は 20 例と少なく、本剤 180mg/kg/日投与に関するエビデンスは十分ではない。また、代表的な教科書(Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation、マンデル感染症学)及び海外ガイドライン(CDC ガイドライン)においては、60mg/kg BID 投与を推奨する旨が記載されており、それ以外の用量に関する記載は認められない。したがって、CMV 血症の初期療法に関する用法・用量に関しては、増量規定を設定せず、「通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり

<sup>18</sup> Asano-Mori Y, Oshima K, Sakata-Yanagimoto M, Nakagawa M, Kandabashi K, Izutsu K et al. High-grade cytomegalovirus antigenemia after hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2005;36:813-9.

<sup>19</sup> CDC ガイドライン ; 90~120mg/kg 1 日 1 回、Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation ; 60mg/kg 1 日 2 回または 90mg/kg 1 日 1 回

60mg を、1 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回点滴静注する。初期療法は 1～2 週間以上行う。」と記載することが適切と考える。

一方、CMV 血症に対する維持療法における本剤の用法・用量の設定に関しては、臨床試験データが乏しく十分な検討を行うことは困難であり、CMV 感染症の維持療法として使用経験が積まれている用法・用量（90 又は 120mg/kg/日）を設定することで大きな問題はないと考える。

なお、本剤投与下においても CMV 血症から CMV 感染症への移行が認められうること（「4. (iii) <審査の概略> (1) 3) CMV 血症について」の項、参照）から、CMV 血症に対する本剤投与中には、臓器特異的感染症状の出現に関し注意深く経過観察し、感染症状が出現した場合には速やかに CMV 感染症に対する本剤投与量に変更する等の対応を行う旨の注意喚起が必要と考える。

### <CMV 感染症について>

CMV 感染症に対する本剤の用法・用量は、ハリソン内科学 第 3 版（原著最新第 17 版の日本語版、2008）において、初期療法として 60mg/kg を 8 時間毎又は 90mg/kg を 12 時間毎にて 2 週継続後、維持療法として 90～120mg/kg QD 投与を行うとの記載があり、その他の代表的教科書においても同様の記載がされていることを確認した。また、CMV 感染症における本剤の治療効果を報告した国内外公表論文において報告されている本剤の用法・用量を踏まえると、CMV 感染症に対する本剤の用法・用量は、既承認の AIDS 患者における CMV 網膜炎に対する用法・用量と同一で差し支えないと判断した。

## 2) CMV 血症に対する投与期間について

機構は、CMV 血症に対する初期療法について、投与期間を「1～2 週間以上行う」と設定した根拠について説明を求めた。

申請者は、以下のとおり回答した。CMV 血症の初期療法における投与期間は、主として海外公表論文 F2 の試験成績において 14 日間と設定されていたことに基づいて設定した。公表論文 F2 において、本剤群の初期療法の治療完了例は 95%（104/110 例）、GCV 群では 85%（88/103 例）であり、有害事象による治療中止例は各々 2 例、5 例であった。また、初期療法終了時に末梢血検査で CMV が確認された患者の割合は、各々 29%、34%であった。これらの結果から、本剤の 2 週間の初期療法は、少なくとも GCV と同程度の効果が期待できるものと考えられた。また、臨床現場では、本剤投与開始後に一週毎に CMV 抗原血症検査によるモニタリングを行い、治療効果判定及び維持療法への切り替えが行われている。

以上、公表論文 F2 における試験結果及び臨床現場における使用実態を踏まえ、本剤の初期療法における投与期間を「1～2 週間以上行う」と設定した。

機構は、CMV 血症に対する維持療法における投与期間は設定されていないことから、本剤の投与中止を検討する上での有用な指標について説明を求めた。

申請者は、以下とおり回答した。維持療法の投与期間に関しては、個々の患者の反応性により主治医が個別に判断をしているのが現状である。日本造血細胞移植学会のガイドラインでは、

GCV による早期投与の方法に関して、「臨床所見や抗原陽性細胞数を参考に減量又は中止する、投与量、投与期間については症例によって異なり一定していない」と記載されている。本剤も基本的には、CMV 感染症を疑わせる症状の発現がなく、CMV 抗原血症の陰性化もしくは基準値への回復等により CMV 血症が消失したと判断された場合に投与を終了するものとする。

また、機構は、CMV 血症に対する維持療法における本剤の投与期間について、国内外ガイドライン及び海外の代表的教科書においては記載が認められないこと、また、国内外の公表論文における投与期間は 4～99 日と様々であったことを確認した。

機構は、以下のとおり考える。

CMV 血症における初期療法の投与期間に関しては、CDC ガイドラインにおいては 7 日間、海外の代表的教科書であるマンデル感染症学及び Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation: Fourth edition においてそれぞれ、14 日間、7～14 日間と異なる期間が推奨されており投与期間を一律に設定する根拠は乏しいと考えられるものの、投与期間の目安として「1～2 週間以上行う」との設定を行うとした、申請者の説明は了承可能と考える。

一方、維持療法の投与期間に関しては、国内外のガイドラインにおいて高いエビデンスレベルの根拠に基づいた記載は認められておらず、初期療法の投与期間と同様、臨床検査値及び患者背景を主治医が個別に総合判断し決定しているとする申請者の説明は理解可能である。ただし、本剤は腎毒性等の重篤な副作用を有する薬剤であることから、副作用発現に関して定期的な観察を行いつつ、漫然とした投与を避ける旨を注意喚起する必要があると考える。

## (6) その他

### 1) 小児について

機構は、本剤の製造販売後調査では本剤が投与された CMV 血症及び CMV 感染症の小児患者 4 例<sup>20</sup>の報告が認められたこと、また国内において本剤を小児患者に使用した複数の報告（眼科臨床医報 2006; 100: 754-757、臨床血液. 2010; 51(9): 555）が行われていることから、国内医療現場において、小児患者に対しても本剤の投与が必要となる症例はあるものとする。

機構は、小児患者における本剤の使用実態について説明するとともに、小児に対する本剤の使用に際して、市販後にどのような注意喚起、情報提供を行う予定であるかに関して説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内で実施された使用成績調査において、安全性評価対象症例 73 例のうち、小児使用例は 4 例（1 歳、5 歳、12 歳、12 歳）認められた。このうち、1 例（5 歳、女児）に副作用として血小板数減少が発現したが、本剤再投与時には症状の発現は認められなかったため、原疾患、併用薬剤との関連が疑われた。当該 4 例における本剤の有効性に関する情報は得られていない。また、有効性及び安全性のエビデンスとして用いた文献において、本剤が投与された小児患者の報告〔国内での本剤低用量<sup>21</sup>の使用経験に関する報告（公表論文 J9）〕

<sup>20</sup> 再審査報告書、平成 22 年、医薬品医療機器総合機構

<sup>21</sup> CMV 血症に対する治療：生着前；本剤 30mg/kg BID、生着後；GCV 5mg/kg BID

は 8 例のみであり、有害事象として腎障害 2 例、本剤耐性 1 例が認められた。

以上のように、小児患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対する本剤の安全性及び有効性の情報は限られており、また小児患者における使用実態も把握していない。したがって、本剤の現行添付文書では、「小児等への投与」の項に「(1) 低出生体重児、新生児、乳児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）」旨記載しており、これまでに新たなエビデンスは得られていないことから、引き続き現行の「小児等への投与」にて注意喚起を行う予定である。

機構は、本剤の小児における有効性及び安全性プロファイルは不明であるものの、国内小児患者において少数例ながら使用が認められていること、CMV 感染症は有効な抗ウイルス薬が投与されない場合致死的となる疾患であること、悪性腫瘍等に対する治療法の進歩に伴い免疫抑制状態にある小児患者における本剤の医療上の必要性が高まることも否定できないと考えられることから、今後、小児における CMV 血症及び CMV 感染症患者における本剤の開発の必要性について関連学会とも連携しながら検討していくとともに、医療現場に対しては適切な情報提供を行う必要があると考える。

#### (7) 製造販売後の安全性情報について

申請者は、製造販売後の検討内容について、以下のように説明している。

国内外の公表論文、本剤の使用実態の全国調査結果及び国内外の製造販売後調査データの評価の結果、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対する本剤の有効性及び安全性は広く認められると考えた。また、国内外の製造販売後に収集された副作用については、AIDS 患者と HSCT 患者において発現した副作用の種類は類似しており、電解質異常及び腎機能異常の発現頻度が HSCT 患者において大きく上回るものではなかった。さらに、日本造血細胞移植学会により国内における HSCT 患者に対する本剤の使用実態に関し全国調査が実施され（公表論文 J10）、国内の使用実態下における有効性及び安全性に関するデータは既に収集されている。申請効能・効果の対象が HSCT 患者であることを考慮すると、承認後に急速かつ広範に使用が拡大するとは考え難く、現状の国内の使用実態を把握した本調査結果は承認後に行われる使用成績調査と同等の有用な情報と考えられる。

以上のとおり、本剤は AIDS 患者における CMV 網膜炎に対し国内外で使用経験があること、HSCT 患者における安全性及び有効性は国内外で広く認められていること、並びに日本造血細胞移植学会により使用実態調査が行われていることから、使用成績調査は実施しない。また、国内において申請効能・効果の患者数は制限され、検討するに十分な例数の収集は困難であることから、小児等特別な背景を有する患者に対する特定使用成績調査は実施せず、自発的副作用報告にて検討を行う。

機構は、HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対する治療薬として、本剤は相当の

使用実績があるものとする。

ただし、公表論文 J10 において報告された本剤の国内使用実態下における安全性情報は、比較的低用量投与が行われた症例（約 1/3 例は初回投与量として 79mg/kg 以下を投与）を多く含むものである<sup>22</sup>ことから、本剤の申請用法・用量における安全性プロファイルとは異なる可能性が否定できない。また、HSCT 患者においては、シクロスポリン等、腎毒性を有する薬剤が併用される例が多く（「4. (iii) <審査の概略> (2) 安全性について」の項、参照）、腎障害が発現するリスクが高いことが懸念される。したがって、製造販売後に使用成績調査等を行い申請用法・用量における本剤の安全性情報を収集し、臨床現場に情報提供する必要性について、専門委員の意見も踏まえた上で最終的に判断したいと考える。

### Ⅲ. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

#### 1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、新たな試験は実施されていないため、適合性書面調査は実施されていない。

#### 2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

今回の申請に際して、新たな試験は実施されていないため、GCP 実地調査は実施されていない。

### Ⅳ. 総合評価

提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的理由があるものと考え、本剤の HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症に対する、本剤の有効性及び安全性は確認できたと判断する。ただし、本剤は有効性において第一選択薬である GCV よりも優るものではなく、安全性においても腎障害、電解質異常、神経症状等に対して慎重に観察を行う必要があることから、安易に第一選択薬として使用されないよう適切な情報提供と医療現場に対する注意喚起を行うと共に、関連する学会によるガイドラインの作成なども含めて検討を行うなど、本剤の適正使用が行われるように努めていく必要があると考える。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

---

<sup>22</sup>初回投与量は~39mg/kg が 11 例、40~79mg/kg が 81 例、80~99mg/kg が 73 例、100~159mg/kg が 46 例、160~mg/kg が 37 例であったと記載されている。

## 審査報告 (2)

平成 23 年 4 月 11 日

### I. 申請品目

|         |                     |
|---------|---------------------|
| 〔販 売 名〕 | 点滴静注用ホスカビル注 24mg/mL |
| 〔一 般 名〕 | ホスカルネットナトリウム水和物     |
| 〔申 請 者〕 | アストラゼネカ株式会社         |
| 〔申請年月日〕 | 平成 22 年 6 月 2 日     |

### II. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は審査報告（1）を基に、専門委員に意見を求めた。専門委員との協議の概要を下記に記す。

なお、本専門協議の専門委員は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

#### (1) 本剤の有効性及び安全性について

機構は、申請適応症である HSCT 患者における CMV 血症及び CMV 感染症について、申請適応症の対象患者が非常に限られていること及び既承認の適応症において本剤の特性が確認されていることから、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、各疾患における本剤の使用実態、有効性及び安全性を検討した結果、提出された資料及び関連する公表論文等に基づき、本剤の有効性及び安全性を判断する合理的理由があるものと考え、申請適応症における本剤の有効性は期待できると判断した。なお、安全性に関する検討内容については、「(2) 安全性について」の項において記載する。

#### <CMV 血症>

機構は、HSCT 患者における CMV 血症に対する本剤の有効性について以下のように判断した。

本剤は、国内外の代表的教科書及びガイドラインで、HSCT 患者の CMV 感染に対する早期投与における GCV の代替薬として位置付けられており、公表論文 F3（無作為化比較試験）を含め複数の公表論文により本剤の有効性が示唆されていること、さらに国内外で本剤は HSCT 患者における CMV 血症に対し相当の臨床使用実績があることを踏まえ、HSCT 患者における CMV 血症に対し本剤の有効性は期待できると判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。



## <CMV 感染症>

機構は、HSCT 患者における CMV 感染症に対する本剤の有効性について以下のように判断した。

本剤は、国内外の代表的教科書において GCV の代替薬として位置付けられ、GCV 耐性の CMV による感染症及び GCV に不耐性の CMV 感染患者に対して投与を行うことにより一定の効果が認められる旨の記載があること、本剤投与による有効性に関して報告されたエビデンスレベルの高い公表論文はなかったものの、いずれも他剤への治療抵抗例に対する本剤投与の報告であることを考慮すると、本剤は HSCT 患者における CMV 感染症に対して一定の有効性が期待できると考えられたことから、HSCT 患者における CMV 感染症に対し本剤の有効性は期待できると判断した。

上記の機構の判断は専門委員から支持された。

## (2) 安全性について

機構は、本剤の安全性について以下のように判断した。

申請用法・用量は、既承認用法・用量の範囲内であるものの、既承認適応症と申請適応症では、患者背景及び原疾患等の治療目的に使用する薬剤が異なることから、安全性に関して、提出された公表論文及び製造販売後調査等の結果を基に検討を行った。その結果、申請適応症における本剤投与について、既承認の適応症である HIV 感染者又は AIDS 患者と比較し新たな安全性上の懸念は認められなかったものの、HSCT 患者においては、現行の添付文書において注意喚起されている薬剤<sup>23</sup>以外にも腎毒性を発現しうる薬剤（タクロリムス等）が併用される可能性があるため、本剤との併用に際して注意すべき薬剤に関しては、今回追加される対象患者を踏まえて、適切に医療現場に情報提供する必要があると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員からは、既承認適応症に対して本剤を使用する場合と異なり、HSCT 患者においては、腎毒性を誘発する恐れのある薬剤（タクロリムス、シクロスポリン、メソトレキセート、アムホテリシン B、アミノグリコシド系抗菌剤、シスプラチン等）を使用する症例が多く、今後増加すると考えられる高齢の HSCT 患者においては、特に併用薬による腎機能障害の出現に注意が必要であるとの意見、さらに海外における公表論文等によると、腎毒性を生じうる薬剤と本剤の併用で腎機能障害を示した症例が複数認められること（公表論文 F1、F4、F11、F12）から、適切な情報提供を行うべきであるとの意見が述べられ、上記の機構の判断は支持された。

以上を踏まえて、機構は、腎毒性を誘発する恐れのある併用薬について、適切な注意喚起を行うように申請者に指示した。

申請者は、了解し、HSCT 患者において、本剤と併用される可能性が高いと考えられる薬剤（スルファメトキサゾール・トリメトプリム、バンコマイシン塩酸塩、タクロリムス水和物、メソトレキセート、シスプラチン）を添付文書の「3.相互作用（2）併用注意」の項に記載し、注意喚起を行う旨を回答した。

<sup>23</sup> 腎毒性を有する薬剤として、アミノグリコシド系抗生物質（硫酸ゲンタマイシン、硫酸アミカシン等）、アムホテリシン B、シクロスポリンが挙げられている。

機構は、申請者の回答を了承した。

### (3) 効能・効果について

機構は、本剤の効能・効果について以下のように判断した。

本剤は、申請効能・効果である「造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症」のみならず、GCV の適応<sup>24</sup>とされている免疫抑制状態にある臓器移植患者及び悪性腫瘍患者においても、GCV 治療抵抗性の CMV 感染症治療薬として医療上の必要性があると考えられたため、HSCT 患者以外における本剤の使用実態を確認した。その結果、固形臓器移植患者等の他の免疫抑制状態にある患者においても、GCV の治療抵抗性又は投与困難である CMV 血症又は CMV 感染症に対しては、本剤の投与が行われている実態が認められた。しかしながら、本剤は腎毒性、電解質異常等の重篤な副作用を有する薬剤であること、固形臓器移植患者並びに悪性腫瘍患者における本剤投与のエビデンスは限られていることから、安易に適応対象を拡大すべきではないと考えた。

専門委員からは、将来、臓器移植患者及び悪性腫瘍患者等、HSCT患者以外にも適応を拡大することを検討すべきであるが、本剤投与のエビデンスの集積及び十分な議論を経る必要があるとの意見、本剤の主な適応疾患は、骨髄抑制の副作用を有するGCVの使用が難しいCMV血症もしくはCMV感染症であり、造血幹細胞移植実施患者以外に関してはGCVで十分対応可能であるとの意見が述べられるなど、上記機構の判断は概ね支持された。なお、機構は、専門委員からの意見を踏まえ、今後とも、本剤の投与対象となる背景疾患について、継続的に情報収集を行い、本剤の適応拡大の必要性について検討すべきと判断した。

### (4) 用法・用量について

#### 1) CMV 血症について

機構は、CMV 血症の初期療法における本剤の用法・用量について、以下のように判断した。

申請用量である 2 用量（120mg/kg/日及び 180mg/kg/日）の有効性及び安全性の差異に関する知見はなく、本剤 180mg/kg/日投与に関する十分なエビデンスは認められない。さらに、代表的な教科書及び海外ガイドラインにおいても 60mg/kg BID 投与を推奨する旨が記載されており、それ以外の用量に関する記載は認められない。したがって、CMV 血症の初期療法における本剤の用法・用量については、増量規定である 180mg/kg/日を設定せず、「通常、ホスカルネットナトリウム水和物として 1 回体重 1kg あたり 60mg を、1 時間以上かけて 12 時間ごとに 1 日 2 回点滴静注する。初期療法は 1～2 週間以上行う。」と記載することが適切と考えた。

また、CMV 血症の維持療法における本剤の用法・用量については、臨床試験データが乏しく十分な検討を行うことは困難であり、CMV 感染症の維持療法として使用経験が積まれている用法・用量（90 又は 120mg/kg/日）を設定することで大きな問題はないと考えた。

なお、本剤投与下においても CMV 血症から CMV 感染症への移行が想定されることから、CMV

<sup>24</sup> GCV の効能・効果：下記におけるサイトメガロウイルス感染症  
・後天性免疫不全症候群 ・臓器移植（造血幹細胞移植も含む） ・悪性腫瘍

血症に対する本剤投与中には、臓器特異的感染症状の出現について注意深く経過観察し、感染症状が出現した場合には速やかに CMV 感染症に対する投与量に変更する等の対応を行う旨の注意喚起が必要と考えた。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

## 2) CMV 感染症について

機構は、CMV 感染症に対する本剤の用法・用量について、以下のように判断した。

ハリソン内科学 第3版(原著最新第17版の日本語版、2008)には、「初期療法として 60mg/kg を 8 時間毎又は 90mg/kg を 12 時間毎にて 2 週継続後、維持療法として 90～120mg/kg QD 投与を行う」との記載があり、その他の代表的教科書においても同様の記載がされていること、さらに、CMV 感染症に対する本剤の治療効果を報告した国内外公表論文における本剤の用法・用量を踏まえ、CMV 感染症に対する本剤の用法・用量は、既承認の AIDS 患者における CMV 網膜炎に対する用法・用量と同一で差し支えないと判断した。

上記の機構の判断は、専門委員により支持された。

## (5) 製造販売後の検討内容について

機構は、製造販売後調査の必要性について以下のように判断した。

GCV 不耐性、又は GCV 治療抵抗性 CMV 血症及び CMV 感染症に対する治療薬として、本剤は相当の使用実績があるが、①公表論文 J10 において報告された国内使用実態下における安全性情報は、比較的低用量投与が行われた症例(約 1/3 例は初回投与量として 79mg/kg 以下を投与)を多く含んでいた<sup>25</sup>ことから、本剤の申請用法・用量における安全性プロファイルとは異なる可能性が否定できないこと、②幹細胞移植患者においては、シクロスポリン等、腎毒性を有する薬剤が併用される例が多く、腎障害が発現するリスクが高いことが懸念されることから、製造販売後に申請用法・用量での更なる安全性情報を収集し、臨床現場に情報提供する意義は高いと考えた。

専門委員からは、海外データ及び公表論文 J10 によって HSCT 患者に対する本剤の安全性データが得られており、製造販売後調査は行わなくともよいのではないかと意見が述べられた一方で、公表論文 J10 及び文献報告 (Biol Blood Marrow Transplant. 13:577-583,2007) では本剤の比較的低用量使用例が認められていること、低用量使用下と申請用量・用法の使用下で生じる副作用は異なる可能性があることから、製造販売後に安全性情報を収集することは意義があると考えたとの意見が述べられた。

以上の専門委員からの意見を踏まえ、機構は以下のように判断した。

公表論文 J10 によって相当数の安全性情報が集積されているものの、本剤の申請用法・用量にお

<sup>25</sup> 早期投与としてが使用された 248 例において、初回投与量は～39mg/kg が 11 例、40～79mg/kg が 81 例、80～99mg/kg が 73 例、100～159mg/kg が 46 例、160～mg/kg が 37 例であり、本剤初回投与量とクレアチニンクリアランスとの相関は無かったとの旨が記載されている。

ける安全性プロファイルに関しては十分明らかになっているとはいえないことから、製造販売後調査において、特に重要な副作用である腎機能障害等の発現時期、経過、処置内容を含めて情報収集する必要があると考える。また、本剤の臨床的位置付けを鑑みると、安易に第一選択薬として使用しないこと等、適正使用のための方策も含めて、関連する学会と連携の上、適宜情報を収集し、臨床現場に情報提供を行うことが必要であるとする。

以上を踏まえて、機構は、製造販売後には上記の点に関して情報収集を行い、その結果については適切に医療現場に情報提供すること、並びに本剤の適正使用に努めることを申請者に指示した。

申請者は、関連学会と連携の上、製造販売後の臨床研究<sup>26</sup>、日本造血細胞移植学会による造血幹細胞移植患者登録プログラム（TRUMP）（臨床血液 2007;48:1462-1469）を通じて、本剤の有効性及び安全性情報を収集すること、また、日本造血細胞移植学会の監修を受け、本剤の臨床的位置付け・腎障害等の主な副作用及び対処法等を説明した冊子を作成し、臨床現場に情報提供を行っていく旨を回答した。

機構は、申請者の回答を妥当なものと判断した。

### Ⅲ. 審査報告（1）の訂正事項

審査報告（1）の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告（1）の結論に影響がないことを確認した。

| 頁  | 行               | 改訂前       | 改訂後       |
|----|-----------------|-----------|-----------|
| 21 | 1* <sup>1</sup> | 13 (20.0) | 13 (21.7) |
| 21 | 1* <sup>2</sup> | 19        | 14        |
| 21 | 1* <sup>3</sup> | 5         | 6         |

\*<sup>1</sup>「その他」の患者における「神経系障害」の例数（%）

\*<sup>2</sup>「その他」の患者における「神経系障害」の件数

\*<sup>3</sup>「その他」の患者における「一般・全身障害および投与部位の状態」の件数

### Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果、並びに用法・用量を以下の様に整備し、承認して差し支えないと判断する。

- [効能・効果] ○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎  
○造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症及びサイトメガロウイルス感染症
- [用法・用量] ○後天性免疫不全症候群（エイズ）患者におけるサイトメガロウイルス網膜炎、造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス感染症
1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて8時間ごとに1日3回、又は1回体重1kgあたり90mgを、2時間以上かけて12時間ごとに1日2回、それぞれ点滴静注する。なお、初期療法は2～3週間以上行う。

<sup>26</sup> 同種造血幹細胞移植後のCMV血症患者を対象とする本剤の2用量（60mg/kg BID投与及び90mg/kgのQD投与）間の有効性及び安全性の比較試験が、厚生労働科学研究 がん臨床研究事業の一環として予定されている。

2. 維持療法：初期療法に続く維持療法には、通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。  
維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

造血幹細胞移植患者におけるサイトメガロウイルス血症

1. 初期療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり60mgを、1時間以上かけて12時間ごとに1日2回点滴静注する。初期療法は1～2週間以上行う。
2. 維持療法：通常、ホスカルネットナトリウム水和物として1回体重1kgあたり90～120mgを2時間以上かけて1日1回点滴静注する。維持療法中に再発が認められた場合は、初期療法の用法・用量により再投与することができる。

なお、初期療法、維持療法のいずれの場合も、本剤による腎障害を軽減するため、本剤による治療中には水分補給を十分に行い、利尿を確保すること。

＜投与法及び希釈調製法＞

本剤を中心静脈より投与する場合は希釈せずに用いるが、末梢静脈より投与する場合には、血管への刺激を軽減するため、5%ブドウ糖注射液又は生理食塩液にて2倍に希釈して用いる（12mg/mL）こと。なお、本剤の血漿中濃度の過剰な上昇により、本剤の毒性が増強することがあるので、点滴速度に十分注意し、点滴静注以外では投与しないこと。

また、点滴速度を調節するため、点滴ポンプを使用することが望ましい。

＜用量の調節＞

本剤の用量は、各患者の腎機能に応じて個別に調節すること。

（下線部追加）